

DIE BESTIMMUNG DES GESAMT-THYROXINS
IM SERUM
IN DER KLINISCHEN ROUTINEDIAGNOSTIK
ZUR PRÜFUNG DER SCHILDDRÜSENFUNCTION

HUBERT DÖTTERL

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. H. SCHWIEGK

DIE BESTIMMUNG DES GESAMT-THYROXINS IM SERUM
IN DER KLINISCHEN ROUTINEDIAGNOSTIK
ZUR PRÜFUNG DER SCHILDDRÜSENFUNCTION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hubert DÖTTERL

aus

Regensburg
München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.H.J.KARL
Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.H.SCHWIEGK
Dekan: Prof.Dr.med.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1973



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	
Chemische Methoden der Schilddrüsenfunktions- diagnostik	1
1. Das proteingebundene Jod	1
2. Spezifischere Thyroxinbestimmungsverfahren	2
3. Der T_3 -Test	2
B. DIE BESTIMMUNG DES GESAMTTHYROXINS (T_4)	
I. Theoretische Grundlagen und praktische Durchführung des Tests	3
1. Das Prinzip dieses in-vitro-Isotopen- tests	3
2. Der labortechnische Ablauf einer T_4 - bestimmung	4
II. Fragestellung	5
III. Ergebnisse	6
1. Präzision	
a. Präzision in Serie	6
b. Präzision von Tag zu Tag	7
2. Diagnosestellung und Einordnung der Patienten in die einzelnen Gruppen .	8
3. Ergebnisse in den einzelnen Patienten- kollektiven	11
a. Euthyreote Patienten und der Normal- bereich des Tests	11

	Seite
b. Euthyreote Patienten mit Struma	12
c. Hyperthyreote Patienten	12
d. Hypothyreote Patienten	13
e. Therapiekontrolle mit dem T_4 -Test	13
α Behandelte hypothyreote Patienten	13
β Behandelte Hyperthyreote . .	16
4. Untersuchung der Patienten, die Medikamen- te erhalten hatten, von denen Veränderun- gen der Schilddrüsenparameter bekannt sind	18
a. Der T_4 -Test unter Östrogenbehandlung	18
b. Der T_4 -Test nach Anwendung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel	19
α i.v. Pyelographie und Angiographie	19
β Jodhaltige Röntgenkontrastmittel zur Darstellung des Gallengangs systems .	20
c. Der T_4 -Test unter Einnahme von jodhal- tigen Darmdesinficientien	21
5. Vergleich der Konzentration von Thyroxin und proteingebundenem Jod im Serum . . .	21
6. Vergleich der Thyroxinspiegel mit dem T_3 -Test	22
7. Vergleich der Thyroxinspiegel gewonnen mit dem Tetrasorb ^R - bzw. Res-O-Mat ^R - T_4 -Test	25
IV. Diskussion	
1. Präzision des Tetrasorb ^R - T_4 -Testes . .	28
a. Präzision in Serie	28
b. Präzision von Tag zu Tag	30
2. Zu den Ergebnissen in den einzelnen Grup- pen und der Einordnung der Patienten durch den Tetrasorb- T_4 -Test	31

	Seite
a. Euthyreote Patienten	31
b. Patienten mit euthyreoter Struma .	32
c. Hyperthyreote Patienten	33
d. Zur Substitution von Hypothyreoten	33
e. Zur Behandlung der Hyperthyreose .	34
3. Zur Beeinflussung des Tetrasorb-T ₄ - Testes durch Veränderungen im Serumeiweiß	34
a. Kontrazeptiva bzw. Östrogene . . .	34
b. Auswirkungen eines verkleinerten Eiweißpools	35
c. Wirkung von Stoffen, die die Eiweiß- bindung der Schilddrüsenhormone be- einflussen	36
d. Wirkung jodhaltiger Röntgenkontrast- mittel	37
e. Wirkung jodhaltiger Darmdesinficien- tien	39
4. Zum Vergleich Thyroxinspiegel -protein- gebundenes Jod	40
5. Zum Vergleich Thyroxinspiegel mit dem T ₃ -Test	42
6. Zum Vergleich der Thyroxinspiegel ge- wonnen mit dem Tetrasorb ^R - bzw. dem Res-O-Mat ^R -T ₄ -Test	44
C. ZUSAMMENFASSUNG	46
Abkürzungen	48
Literaturverzeichnis	49

A. EINLEITUNG

Der wesentliche Parameter der Schilddrüsenfunktion ist die Konzentration von Thyroxin bzw. Trijodthyronin im Blut.

1. Das proteingebundene Jod

Als routinemäßig anwendbares und klinisch bewährtes Verfahren zur direkten Messung der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum gilt die Bestimmung der protein-gebundenen Fraktion des Jod (PBI). Wenn keine excessive Jodaufnahme vorliegt, leitet sich 80% des Serumjod vom Thyroxin her, weniger als 10% vom Trijodthyronin, und ca. 10% stammt von den Jodiden. Solange der Jodidpool nicht stark vergrößert ist kann das Serum-PBI wirklich Aufschluß über den Gesamtspiegel der Schilddrüsenhormone geben. Das Autoanalyzerverfahren hat diesen Vorgang stark vereinfacht (24).

Heutzutage, wo die Anwendung jodhaltiger Pharmaka weit verbreitet ist (Jodide, Röntgenkontrastmittel, Darmdesinficientien) gibt es viele Patienten mit vergrößertem Jodpool, was zu fälschlich erhöhten PBI-Werten führt, wenn nicht schon die Schilddrüsenfunktion an sich gestört ist.

Um diese Verfälschung auszuschalten, versucht man die Abtrennung der Jodide wie zum Beispiel mit Anionentauschern (AMBERLIT, HORN et al., 24). Organische Jodverbindungen oder große Mengen Jodid können jedoch nicht entfernt werden.

2. Spezifischere Thyroxinbestimmungsverfahren

Die Methode zur Messung der butanolextrahierbaren Fraktion des Jod im Serum (BEJ) sollte die Spezifität der Schilddrüsenhormonbestimmung weiter verbessern, aber auch hier bleibt starke Jodkontamination im Ergebnis eingeschlossen (MURPHY et al., 39).

Hochspezifische Methoden der T_4 -Bestimmung wie Papier-, (2) Dünnschicht- (56) oder Gaschromatographie (17) sind wegen ihrer Aufwendigkeit nicht für die klinische Routinediagnostik brauchbar.

3. Der T_3 -Test

Häufig verwendet wird auch der T_3 -Test, eine indirekte Bestimmungsmethode für den Serumspegel von Schilddrüsenhormonen. Dafür stehen Testsysteme zur Verfügung, die die Verteilung radioaktiv markierter Schilddrüsenhormone zwischen den spezifischen Serumweißkörpern und sekundären adsorbierenden Substanzen zu messen gestatten. Als Adsorbens werden verwendet: Erythrocyten (HAMOLSKY, 16), Ionenaustauscher (MITCHEL, 34, 35) oder Kunstharze (HORN et al., 23).

Diese Verteilung der Hormone ist abhängig vom endogenen Thyroxinspiegel; die Methode wird allgemein als in-vitro T_3 -Test bezeichnet.

Nach der erstmaligen Beschreibung der "konkurrierenden Eiweißbindungsanalyse" durch EKINS (1960) (10) veröffentlichten MURPHY et al. (38) 1965 eine vereinfachte Labor-

methode, das Gesamtthyroxin im Serum nach diesem Prinzip zu messen. MURPHY (37), NAKAJIMA et al. (41) entwickelten dieses Verfahren weiter, und heute können standardisierte T_4 -Diagnostiksätze schon merkantil bezogen werden.

B. DIE BESTIMMUNG DES GESAMTTYROXINS (T_4) IM SERUM

Im Hormonlabor der I. Medizinischen Klinik der Universität München wird die Serum- T_4 -Konzentration mit dem standardisierten Tetrasorb^R-125 T_4 Diagnostiksetz (Fa. ABBOTT) bestimmt.

I. Theoretische Grundlagen und praktische Durchführung des Tests.

1. Das Prinzip dieses in vitro Isotopentestes beruht auf folgenden theoretischen Überlegungen:

- a. Spezifische, Schilddrüsenhormon bindende Proteine können zwischen markierten und unmarkierten Hormonen nicht unterscheiden.
- b. Thyroxin und ^{125}J markiertes Thyroxin konkurrieren gleichberechtigt um die Serumproteinbindungsvalenzen.
- c. Mit Hilfe eines Ionenaustauschers (Resinschwamm) kann das eiweißgebundene vom freien Hormon getrennt werden und das Verhältnis dieser beiden Anteile zueinander bestimmt werden.

- d. Durch Zugabe genau abgemessener Mengen nicht markierten Thyroxins zu einer Lösung von eiweißgebundenem ^{125}J -Thyroxin, lassen sich feste Bezugsgrößen in Form einer Standardkurve herstellen.

2. Der labortechnische Ablauf einer T_4 -Bestimmung

Das Patientenserum (es kann unbeschadet einige Wochen in der Tiefkühltruhe aufbewahrt werden) wird mit Alkohol enteiweißt, wobei ca. 79% des Serumthyroxins sich von ihrem denaturierten Trägereiweiß lösen und für die Bestimmung verfügbar bleiben (4, 54). Dazu gibt man reines, mit ^{125}J - T_4 gesättigtes, vom Hersteller geliefertes Thyroxin bindendes Globulin. Das T_4 aus dem Serum des Patienten konkurriert nun mit dem ^{125}J - T_4 um die Bindungsstellen am TBG! (TBG bindet Thyroxin sehr spezifisch, 9). Nach Einstellung des Gleichgewichtes ist das TBG nicht mehr mit ^{125}J - T_4 gesättigt, wie zu Beginn des Versuchs, sondern ein Teil des radioaktiven Thyroxins ist durch T_4 aus dem Patientenserum vom TBG verdrängt worden. Die Menge des vom Eiweiß abgespaltenen radioaktiven Thyroxins ist dem im Patientenserum vorhandenen Gesamtthyroxin proportional, denn das hat ja erst die Abspaltung des markierten T_4 aus seiner TBG-Bindung ausgelöst. Bei Hypothyreosen wird wenig, bei Hyperthyreosen viel ^{125}J - T_4 abgespalten.

Die Trennung des freien T_4 vom TBG gebundenen T_4 erfolgt durch einen Kunstharzschwamm, der das freie T_4 adsorbiert, und dessen Aktivität nach Abwaschen alles noch eiweißgebundenen T_4 gemessen wird. Durch den Vergleich mit der gesamten zugesetzten Radioaktivität

($^{125}\text{J-T}_4\text{-TBG}$) wird die prozentuale $^{125}\text{J-T}_4$ -Speicherung des Schwammes (= freies $^{125}\text{J-T}_4$) bestimmt.

Auf einer Stammkurve, die vom Hersteller mitgeliefert wird, kann bei Kenntnis der Radioaktivität des Schwammes, der Thyroxingehalt des analysierten Patientenserums abgelesen werden. Bei einer Überprüfung der Standardkurve durch Einsetzen von 5 μg , 10 μg , 15 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ lagen die Ergebnisse in dem als tolerabel angegebenen Streubereich.

Auf der Standardkurve liest man den sog. unkorrigierten Wert des Gesamtthyroxins ab, denn die Alkoholextraktion erfaßt nur etwa 79% des Gesamtthyroxins im Patientenserum. Einige Autoren ziehen es vor, die unkorrigierten Werte anzugeben (40, 41), andere berücksichtigen die Extraktionsrate und rechnen auf den wahren Thyroxingehalt um; in dieser Untersuchung handelt es sich ausschließlich um korrigierte Ergebnisse.

II. Fragestellung

In dieser Untersuchung soll geprüft werden, ob die Präzision der Tetrasorb- T_4 -Methode in der Routinediagnostik ausreichend ist.

Wie groß ist der Schwankungsbereich der Schilddrüsenhormonspiegel bei euthyreoten Patienten?

Geben die T_4 -Meßergebnisse guten Aufschluß über den jeweiligen Funktionszustand der Schilddrüse bei hypo-

und hyperthyreoten Patienten, bei Patienten mit euthyreoter Struma, sowie bei Kranken, die wegen Schilddrüsensyndysfunktion behandelt werden?

Welchen störenden Einflüssen durch Medikamente ist der Test ausgesetzt (Östrogene, jodhaltige Arzneimittel)?

Wie verhalten sich die Tetrasorb- T_4 -Schilddrüsenhormonspiegel zu Werten, die mit anderen Methoden erhalten wurden?

III. Ergebnisse

1. Präzision

a) Präzision in Serie ("variation within bat ch")

Als Maß für die Reproduzierbarkeit des Tetrasorb- T_4 -Testes dienten die Werte aus Doppelbestimmungen von 40 Seren.

Von 21 Patienten erhielten wir T_4 -Werte $< 10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$

$$\bar{x} = 6,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}; \quad s = 0,8$$

der mittlere Variationskoeffizient:

$$v_k = 13,4 \%$$

Von 19 Patienten erhielten wir T_4 -Werte $> 10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$

$$\bar{x} = 14,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}; \quad s = 1,22$$

der mittlere Variationskoeffizient:

$$v_k = 8,7 \%$$

Weiteren Aufschluß über die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse lieferte die 5-fache Bestimmung von 2 Seren:

Patient A: 10,0; 10,0; 10,8; 10,0; 9,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$

$$\bar{x} = 9,98$$

$$s = 0,6$$

$$v_k = 6 \%$$

Patient B: 14,6; 14,0; 14,0; 12,6; 14,6 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$

$$\bar{x} = 13,96$$

$$s = 0,85$$

$$v_k = 5,8 \%$$

b) Präzision von Tag zu Tag ("variation between batches")

Als Maß für die Präzision des Tetrasorb T_4 -Testes von Tag zu Tag wurden die Standardwerte herangezogen, von denen in der Routine je einer pro Testbesteck zur Überprüfung der Standardkurve bestimmt wurde. (Das gefundene Wertepaar muß auf der Kurve liegen)

Die Angabe der Präzision erfolgt durch die Berechnung des Standard-Mittelwertes, der Standardabweichung und des Variationskoeffizienten (als Standard wurden je 10 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Thyroxin eingesetzt).

Aus 90 an verschiedenen Tagen durchgeführten Standardbestimmungen ergab sich:

$$\bar{x} = 10,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml} \qquad s = 1,84$$

$$v_k = 17,8 \%$$

2. Diagnosestellung und Einordnung der Patienten in die einzelnen Gruppen

Dieser Untersuchung der klinischen Brauchbarkeit des Tetrasorb- T_4 -Testes liegen die T_4 -Werte zugrunde, die wir im Zeitraum von Januar 1970 - August 1971 bei unseren Patienten in der ambulanten und stationären Schilddrüsenroutinediagnostik und Therapieüberwachung bestimmten. Eine Vorauswahl hat nicht stattgefunden. Die Diagnose gründet sich auf Radiojod-in-vivo-Untersuchungen (^{131}J -Speicherungstest, TSH-Belastungstest, Trijodthyroninsuppressionstest, je nach Erfordernis), auf andere Laborbefunde wie PBI, T_3 -Test, Cholesterin, sowie auf die Beurteilung der jeweiligen klinischen Symptomatik der Patienten. Die einzelnen Fakten wurden auf einem Fragebogen eingetragen (s. Seite 9).

Die 347 untersuchten Patienten, bei denen 419 T_4 -Spiegel gemessen wurden, ordneten wir den folgenden Gruppen zu:

Euthyreote Patienten ohne Schilddrüsenvergrößerung,
Euthyreote mit Struma, sowie Hyperthyreose und Hypothyreote.

Ferner unterschieden wir zwei Gruppen von Patienten, die entweder unter einer Schilddrüsenhormon-Substitution standen (behandelte Hypothyreose) oder Thyreostatika einnahmen (behandelte Hyperthyreose) (siehe Tab.1).

Fragebogen zur Schilddrüsenuntersuchung

Name:..... Vorname:..... geb.:.....

Größe Gewicht Station

Medikamente:.....

Symptome:

Wärmeempfindlichkeit

Kälteempfindlichkeit

leichte Ermüdbarkeit

Herzklopfen

Schwitzen

Appetitzunahme

Appetitabnahme

Durst

Gewichtszunahme

Gewichtsabnahme

häufiger Stuhlgang

Durchfall

Obstipation

Haarausfall

"Nervosität"

"rheumat.Beschwerden"

Lethargie

Befunde:

Struma nicht palpabel

Struma diffus

Struma knotig

Schwirren (auskult.)

Schwirren (palpat.)

Augenzeichen: Exophthalmus

Dalrymple

Gräfe

Stellwag

Moebius

motorische Unruhe

feinschlägiger Tremor

geistige Verlangsamung

Haut warm, weich und feucht

Haut grob, kalt, trocken

Oberlidödeme

heisere Stimme

trockenes, struppiges Haar

Pulsfrequenz: RR:

PBI¹²⁷:..... T₄-Test:..... T₃-Test:.....

Grundumsatz Ges.-Lipide:..... Cholesterin:.....

Fermente: SGOT:..... CPK:.....

Radiojodtest:.....

EKG:.....

Bemerkungen:

Tab. 1: Übersicht über die Verteilung der Patienten und der T_4 -Werte auf die einzelnen Gruppen von Patienten.

Status der Patienten	n Patienten	n T_4 -Best.
Euthyreote	183	206
Euthyr. mit Struma	80	97
Hypothyreote	12	14
Hyperthyreote	34	45
<u>Therapiekontrolle:</u> Behand. Hyperthyr.	21	37
Behand. Hypothyrr.	15	19

Tab. 2: Die errechneten Mittelwerte für die einzelnen Patientenkollektive.

Status d. Patient.	errech. aus n	$\bar{x}$	s	$\bar{x} \pm 2s$
Euthyreote	185	8,54	2,39	3,8 - 13,3
Euthyr. mit Struma	76	7,8	2,31	
Hyperthyreote	45	16,6	4,18	
Hypothyreote	14	2,65	1,24	

3. Ergebnisse in den einzelnen Patientenkollektiven

In der Tabelle 2 (Seite 10) sind die errechneten Mittelwerte der verschiedenen Gruppen dargestellt, sowie die jeweilige Schwankungsbreite, ausgedrückt durch die Standardabweichung. Die Berechnungen erfolgten unter Weglassen aller Werte, bei denen der Verdacht einer Jodkontamination oder einer medikamentösen Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion bestand. Bei den wegen Hyper- oder Hypothyreose behandelten Patienten führten wir die Berechnungen nicht durch, da diese Gruppen zu inhomogen sind und bei den Patienten verschiedene Stadien des Therapieerfolges vorliegen.

a. Euthyreote Patienten und der Normalbereich des Tests

Der Bereich $\bar{x} \pm 2s$ für die euthyreoten Schilddrüsen-gesunden reicht von 3,8 - 13,3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Betrachten wir nun die Patienten, bei denen der erhaltene T_4 -Wert nicht mit der klinischen Diagnose übereinstimmt. Hier wurden alle Patienten berücksichtigt, auch wenn sie bei der Normalbereichsbestimmung nicht verwendet worden waren, es soll ja untersucht werden, inwieweit der Test aussagekräftig ist und wodurch er verfälscht erscheint.

Von den euthyreoten Patienten wiesen 8 falsch erhöhte T_4 -Spiegel auf. Drei Patienten dieser Gruppe hatten Ovulationshemmer eingenommen, bei zwei Patienten muß die Einnahme jodhaltiger Arzneimittel, bei einem der Einfluß seiner Adipositas diskutiert werden. Bei den zwei übrigen Patienten gab es keine Anhaltspunkte für

eine exogene Beeinflussung.

b. Euthyreote Patienten mit Struma

Die Gruppe der Euthyreoten mit Struma lieferte mit $x = 7,8 \pm 2,31/\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ einen Mittelwert, der signifikant kleiner war als der Mittelwert für euthyreote Schilddrüsengesunde ($p < 0,025$).

Unterhalb des Normalbereiches für Schilddrüsengesunde liegen hier 7 Werte von 7 Patienten:

4 davon wiesen einen beschleunigten ^{131}J -Umsatz bei normaler 6-Stunden-Speicherung auf.

1 Patient war leicht hypothyreot,

1 Patient war 6 Wochen vorher fälschlich thyreostatisch behandelt worden,

bei einem konnte keine Erklärung gefunden werden.

Oberhalb des Normalbereiches liegen 3 T_4 -Werte von 3 Patienten:

2 davon folgten einer Cholezystographie,

1 Patient hatte jodhaltige Darmdesinficientien eingenommen.

Insgesamt ordnete der T_4 -Test 87 % der euthyreoten Patienten mit Struma gemäß der klinischen Diagnose richtig ein (siehe Tabelle 3).

c. Hyperthyreote Patienten

Die 34 Hyperthyreoten konnten an Hand der T_4 -Ergebnisse nicht so gut eingeordnet werden. 8 von 41 Werten (19%)

lagen fälschlich im Normalbereich.

Alle 8 Patienten zeigten eine eindeutige hyperthyreote klinische Symptomatik.

Bei 4 davon war auch der PBI und T_3 -Test erhöht;

bei 2 war nur PBI erhöht, der T_3 -Test im Normbereich;

bei 2 Patienten hatten wir nur das Gesamtthyroxin bestimmt; die Werte lagen in beiden Fällen an der oberen Grenze des Normalbereichs.

d. Hypothyreote Patienten

Die 12 Hypothyreoten lieferten bei 14 T_4 -Bestimmungen 2 falsch erhöhte Werte (an der unteren Grenze des Normalbereiches). Beide Patienten litten an einer sekundären Hypothyreose bei Hypophysenhinsuffizienz.

e. Therapiekontrolle mit dem T_4 -Test

α. Behandelte hypothyreote Patienten

Die mit Schilddrüsenhormonen substituierten Patienten sehen wir nicht als Kollektiv an, da die Ausgangssituation und die verschiedene Behandlung nicht vergleichbar sind.

Die Substitution erfolgte mit Novothyral^R (T_4 + T_3) oder mit Thybon^R (T_3).

Von den 19 T_4 -Bestimmungen im Serum von 15 Patienten lagen 2 Werte bei 2 Patienten über $13,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$:

Tab. 3: Vergleich zwischen klinischer Diagnose und Einordnung durch den T_4 -Test
Prozentuale Angabe der richtigen und falschen T_4 -Diagnosen für die einzelnen Patientengruppen und für das Gesamtkollektiv

Zahl d.Pat. / T_4 -Bestimmungen	Euthyreote	Euthyreote m.Struma	Hyperthyreote	Hypothyreote
Gesamtzahlen	182/204	80/96	35/41	12/14
über	8/8	3/3	31/33	0/0
im Normbereich	174/196	75/86	8/8	2/2
unter	0/0	7/7	0/0	11/12
richtig eingeordnet	96 %	87 %	81 %	86 %
falsch	4 %	13 %	19 %	14 %
ges.richtige Diagnosen mit T_4 -Test			88,5 %	
ges.falsche Diagnosen mit T_4 -Test			11,5 %	

Tab. 4: Das Verhalten des Serumthyroxinspiegels bei zwei Versuchspersonen nach oraler Cholezystographie mit Biloptin^R

	vorher	nach 24 Std.	nach 3 Tagen	nach 3 Wochen
1.	8,6	9,5	- -	10,3
2.	9,7	8,6	7,8	9,3

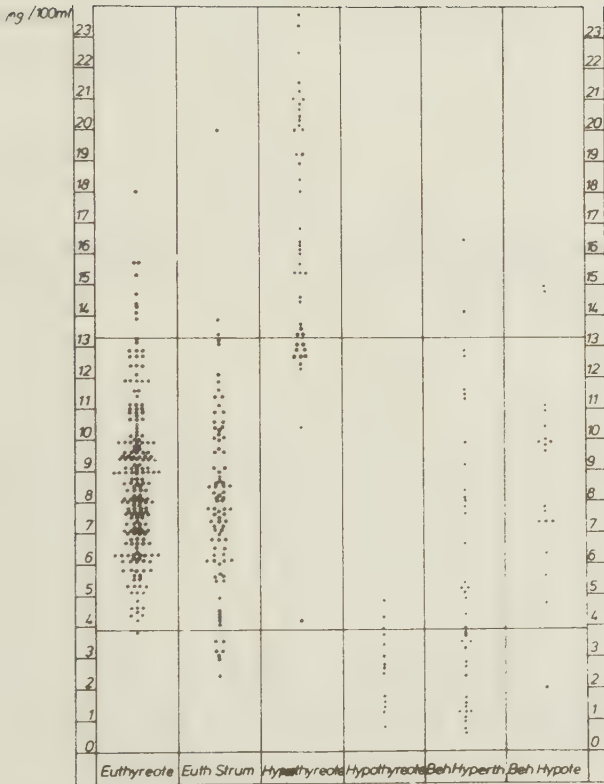


Abb 1 Die Ergebnisse in den einzelnen Patientengruppen

1. Pat.: H.G. 43 J. weibl.,

$T_4 = 14,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Cholesterin i.S.: 142 mg/100 ml
3 x 1 Tablette Novothyral, die Pat. fühlt sich wohl.

2. Pat.: S.G. 60 J. männl., primäre Hypothyreose

$T_4 = 14,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Cholesterin i.S.: 230 mg/100 ml
2 x 1 Tablette Novothyral; der Pat. fühlt sich wohl.
Keine klinischen Zeichen einer Überdosierung.

Unter $3,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ liegt der Thyroxinspiegel bei einer Patientin:

1. Pat.: Sch.C. 17 J. weibl. Zungengrundschilddrüse

$T_4 = 2,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Cholesterin i.S. 348 mg/100 ml
Behandlung mit Thybon, noch hypothyreote Zeichen.
Die Patientin ist noch nicht ausreichend substituiert.

B. Behandelte Hyperthyreote

Von 21 Patienten unter oder nach Hyperthyreosetherapie wurden 37 Thyroxinspiegel bestimmt. Die meisten Patienten wurden mit Thiamazol (Favistan^R) behandelt, einige danach noch strumektomiert; 4 Patienten hatten Radiojod erhalten.

14 Verlaufskontrollen, wobei auch der Thyroxinspiegel vor Beginn der Behandlung vorlag, zeigten dem Effekt der Therapie adäquate T_4 -Erniedrigungen (Abb. 2).

Lediglich in 2 Fällen fanden wir noch über $13,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ erhöhte Thyroxinspiegel, die zwar deutlich gegenüber

den Ausgangswerten abgesunken waren.

14 T_4 -Werte lagen bei behandelten Hyperthyreosen unter $3,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Diese Kontrollen des T_4 -Spiegels während thyreostatischer Therapie sind mit dem T_4 -Test sehr aufschlußreich und korrelieren gut mit der klinischen Besserung der hyperthyreoten Symptomatik.

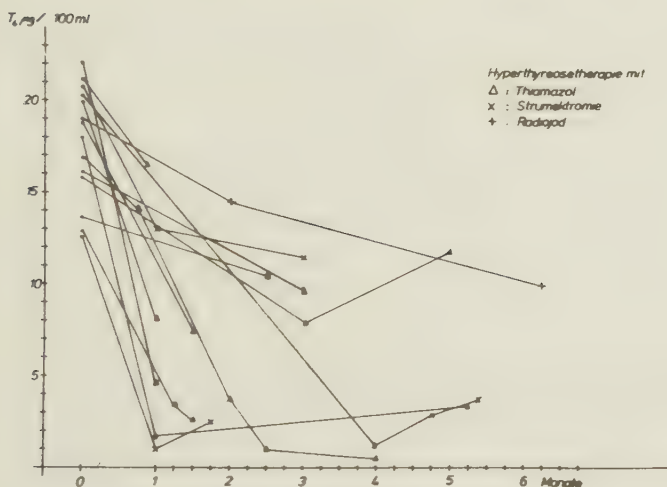


Abb. 2: Verlauf der Thyroxinspiegel unter Hyperthyreosetherapie bei 14 Patienten.

Gutes Ansprechen auf die Therapie. Es besteht die Gefahr der zu starken Suppression der Schilddrüse, wie der Abfall des Gesamtthyroxins auf subnormale Werte zeigt.

4. Untersuchung der Patienten, die Medikamente erhalten hatten, von denen Veränderungen der Schilddrüsenparameter bekannt sind.

a. Der T_4 -Test unter Östrogenbehandlung

20 T_4 -Bestimmungen wurden bei Patientinnen durchgeführt, die unter hormoneller kontrazeptiver Behandlung standen. Dabei lagen

4 Werte über 13,3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
2 Werte unter 3,9 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
14 Werte im Normalbereich

Je eine Erhöhung über 13,3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ lag vor bei 2 Ovulationshemmern, die mit 0,1 mg Äthinylöstradiol-Methylester den höchsten Östrogengehalt aufwiesen. Eine Erhöhung (13,3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) fanden wir nach Einnahme einer "Pille" mit dem Östrogenanteil von 0,075 mg; bei der noch übrigen Patientin mit T_4 -Erhöhung und der Frau, die unter dem Normalbereich liegende Werte lieferte, waren Ovulationshemmer mit der meist üblichen Östrogendosis von 0,05 mg Äthinylöstradiol-Methylester verordnet.

Eine Patientin zeigte einen Abfall des Gesamtthyroxins innerhalb von 2 Monaten nach Absetzen der "Pille" von 13,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf 8,5 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, eine andere innerhalb von 4 Monaten von 7,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf 5,3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Ein Zusammenhang der T_4 -Erhöhungen mit den unterschiedlichen Gestagenen und der Gestagendosis fiel nicht auf.

Der Mittelwert aus 20 T_4 -Ergebnissen von euthyreoten

Frauen unter hormoneller Kontrazeptionsbehandlung mit Kombinations- und Zweiphasenpräparaten errechnete sich zu $\bar{x} = 9,9 \pm 1,74 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Dieser Wert bedeutet eine signifikante Erhöhung gegenüber dem Normalkollektiv ($p < 0,025$).

b. Der T_4 -Test nach Anwendung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel

a. i.v. Pyelographie und Angiographie

Es wurden 9 Patienten nach Injektionen solcher Mittel (Urographin^R) untersucht.

7 Werte von Euthyreoten lagen im Normalbereich und zwar:

nach 4 Tagen	2 Pat.
nach 1 Woche	1 Pat.
nach 3 Wochen	2 Pat.
nach 5 Wochen	1 Pat. und
nach 8 Wochen	1 Pat.

Das PBI war in allen Fällen stark erhöht.

1 erhöhten Wert fanden wir bei einer Hyperthyreose

$$(T_4 = 20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}; T_3 = 56,6\%)$$

1 Fall lag mit $14,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (nach 4 Wochen) trotz euthyreoter Stoffwechsellaage oberhalb des Normalbereiches.

Jodhaltige Röntgenkontrastmittel mit hoher Nierenausscheidungsrate wie z.B. Urographin^R, die zur Nieren- und Gefäßdarstellung verwendet werden, beeinflussen nach unseren Beobachtungen den T_4 -Test nicht.

B. Jodhaltige Röntgenkontrastmittel zur Darstellung des Gallengangsystems

14 Patienten wurden mit 22 T_4 -Bestimmungen untersucht. Davon waren 8 Patienten euthyreot, 2 litten an euthyreoter Struma und hatten gleichzeitig die "Pille" eingenommen. 4 Hyperthyreote konnten nicht ausgewertet werden.

2 euthyreote Versuchspersonen schluckten die Dosis Biloptin^R, die für eine orale Darstellung der Gallenwege verwendet wird. Eine auffallende Veränderung der Serumthyroxinspiegel konnte innerhalb 3 Wochen nicht festgestellt werden (siehe Tab. 4).

Bei den übrigen 5 Euthyreoten lag der T_4 -Test nach 2 Wochen (2 Pat.), nach 4 Wochen (1 Pat.), nach 8 Wochen (1 Pat.) und nach 12 Wochen (1 Pat.) im Normbereich.

In einem Fall beobachteten wir 5 Wochen nach der Cholezystographie eine starke Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert und ein Absinken nach 8 Wochen (A: 7,8; 5 Wo: 20; 8 Wo: 13).

Eine Patientin lieferte trotz gleichzeitiger Ovulationshemmereinnahme 2, 3, 8 Wochen nach einer Cholezystographie eine Reihe von Werten an der unteren Grenze des Normalbereichs.

Bei euthyreoten Patienten kann eine wesentliche Beeinflussung des T_4 -Testes durch die Cholezystographie nicht beobachtet werden.

c. Der T_4 -Test unter Einnahme von jodhaltigen Darmdesinficientien

Bei 3 euthyreoten Patienten mit chronischer Zufuhr von Jod-Chlor-Hydroxichinolin bestimmten wir 4 normale T_4 -Werte.

Auch die 3 Hyperthyreoten dieser Gruppe lieferten keine excessiv erhöhten Thyroxinspiegel.

Nach unseren Beobachtungen haben jodhaltige Darmdesinficientien keinen Einfluß auf den T_4 -Test.

5. Vergleich der Konzentration von Thyroxin und "protein-gebundenem Jod" im Serum

Zu diesem Vergleich stehen uns 130 Wertepaare zur Verfügung. Die PBI-Bestimmungen stammen aus dem Hormonlabor der II. Medizinischen Klinik der Universität München (Prof. Dr. P. C. SCRIBA). Sie wurden nach alkalischer Veraschung im Technicon-Autoanalyzer bestimmt (HORN et al. 24).

Mit einem Tischcomputer wurden die Konstanten der Regressionsgeraden $y = a + bx$ und der Korrelationskoeffizient berechnet.

Wenn wir alle Werte berücksichtigen, auch die bei Patienten unter Jod- oder Östrogeneinfluß gemessenen, beeinträchtigt die mangelnde Spezifität des PBI-Testes die Korrelation entscheidend. In diesem Kollektiv sind 12,5 %

verfälschte Seren enthalten (s.a.Tab. 5).

$$n = 130 \quad \text{s. Abb. 3a}$$

$$b = 0,69 = \tan \alpha$$

$$a = 0,96$$

$$r = 0,64$$

Ohne Berücksichtigung von Seren, deren Jod- oder T_4 -Gehalt durch exogene Einflüsse verfälscht sein könnte (16 vermutlich nicht aussagekräftige Wertepaare sind in dieser Berechnung nicht enthalten).

$$n = 114 \quad \text{s. Abb. 3b}$$

$$b = 0,64 = \tan \beta$$

$$a = 0,33$$

$$r = 0,84$$

Bei Außerachtlassen der jodkontaminierten Patienten gelingt auch mit dem FBI-Test die Einordnung gemäß der klinischen Diagnose gut.

6. Vergleich der Thyroxinspiegel mit dem T_3 -Test

Bei 116 Patienten lagen entsprechende Wertepaare vor. Der T_3 -Test wurde im Hormonlabor der II. Medizinischen Klinik der Universität durchgeführt (HORN et al., 23).

In dem vorliegenden Kollektiv liefert der T_3 -Test nur für 62% der Fälle ein der Gesamtdiagnose entsprechendes Ergebnis. Dabei sind 15 Patienten (13 %) enthalten, bei denen wegen hormoneller Kontrazeption oder der Einnahme anderer, die Eiweißbindung von Schilddrüsenhormonen beeinflussender Medikamente, mit falschen T_3 -Werten gerechnet werden muß.

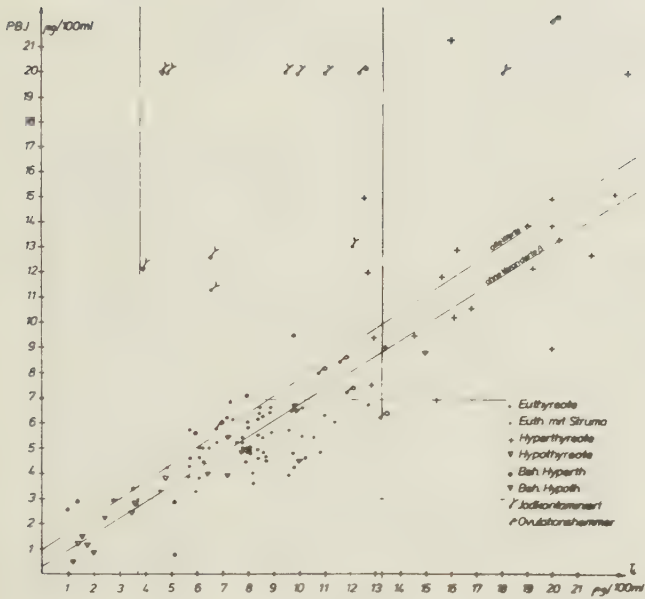


Abb. 3: Gegenüberstellung der PBI- und der T_4 -Ergebnisse.
Bei Außerachtlassen der Patienten, die PBI-ver-
ändernde Medikamente erhalten hatten, ergibt sich
eine gute Korrelation (β) beider Hormonbestimmungs-
verfahren.

Tab. 5: Vergleich der Übereinstimmung zwischen klin. Diagnose und Thyroxinspiegel bzw. Konzentration von proteingebundenem Jod im Serum.
130 Wertepaare unter Einschluß aller evtl. jodkontaminierten Seren.

T ₄ / PBI	n	im über unter Normbereich			richtige Diagnosen
Euthyreote	43	42/34	1/8	0/1	98% / 79%
E.m.Struma ¹⁾	32	30/26	0/4	2/2	89% / 81%
Hyperthyr.	25	8/2	17/23	0/0	68% / 92%
Beh.Hyperth. ²⁾	9	5/1	0/3	4/5	100% / 67%
Hypothyrr.	11	4/4	0/0	7/7	64% / 64%
Beh.Hypoth. ³⁾	10	8/6	1/3	1/1	90% / 90%
Gesamt	130				87% / 81%

1) = Euthyreote mit Struma

2) = Behandelte Hyperthyreote

3) = Behandelte Hypothyreote

Der T_4 -Test leistete in diesem Kollektiv 89 % richtige Diagnosen. Die Einordnung der Hyperthyreoten gelingt nur in 68%, die der Hypothyreoten in 72% der Fälle. In diesen Gruppen schneidet der T_3 -Test besser ab.

Die auffallendste Schwäche des T_3 -Tests liegt in der Diagnostik der Euthyreoten, wo von 42 Werten 13 erniedrigt waren, ohne daß uns hierfür Gründe erkennbar waren (3 weitere Patientinnen mit erniedrigtem T_3 -Wert standen unter Östrogengaben) (siehe hierzu Tab. 6 und Abb. 4).

7. Vergleich der Thyroxinspiegel, gewonnen mit dem Tetrasorb^R- bzw. Resomat^R- T_4 -Test

Zur Erprobung des T_4 -Res-O-Mat^R (Fa.MALLINCKRODT) wurden für 24 Seren parallele T_4 -T- und T_4 -R-Bestimmungen durchgeführt.

Davon sind die Res-O-Mat-Werte in folgender Weise gewonnen worden:

9	Einfach - Bestimmungen
7	Zweifach - Bestimmungen
<u>8</u>	Vierfach - Bestimmungen
24	

Als Maß für die Präzision in Serie errechneten wir den mittleren Variationskoeffizienten der jeweiligen Standardabweichungen aus den Mehrfachbestimmungen von 15 Seren. Bei einem Mittelwert von $8,97 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ war der $v_k = 11\%$.

Tab. 6: Gegenüberstellung des T_3 - und T_4 -Testes.
 Vergleich der Übereinstimmung zwischen klin.
 Diagnose und Testergebnis.
 116 Wertepaare T_4/T_3 unter Einschluß aller
 Ergebnisse, die erklärbar verfälscht sind
 (15)

T_4 / T_3	n	im über unter Normbereich			richtige Diagnosen
Euthyreote	42	40/22	2/4	0/16	96% / 53%
E.m.Struma ¹⁾	25	24/12	0/2	1/11	96% / 48%
Hyperthyr.	22	7/4	15/16	0/2	68% / 73%
Beh.Hyperth. ²⁾	10	6/5	0/1	4/4	100% / 90%
Hypothy.	7	2/0	0/0	5/7	72% / 100%
Beh.Hypoth. ³⁾	10	8/4	1/2	1/4	90% / 60%
Gesamt	116				89% / 62%

- 1) = Euthyreote mit Struma
 2) = Behandelte Hyperthyreote
 3) = Behandelte Hypothyreote

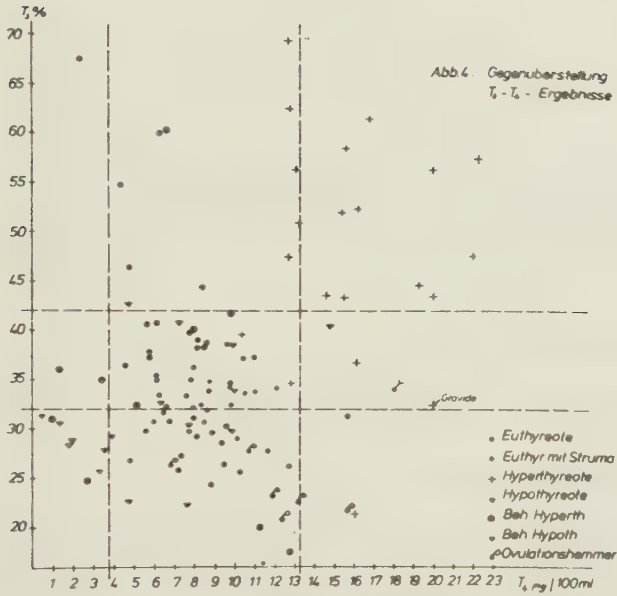


Abb. 4: Gegenüberstellung der T_3 - und der T_4 -Ergebnisse. Besonders die Wertepaare bei euthyreoten Patienten harmonisieren schlecht, der T_3 -Test ergibt zu oft erniedrigte Werte (13 von 43 T_3 -Werten Euthyreoten).

Die Korrelation zwischen Tetrasorb- und Res-O-Mat-T₄, zweier nur methodisch verschiedener, aber auf dem gleichen Prinzip beruhender Hormonbestimmungsmöglichkeiten, war bei jenen 24 Vergleichswerten gut. (siehe Abb.5).

$$r = 0,942$$

$$b = 0,82 = \tan \alpha$$

$$a = 1,98$$

Die mit dem Res-O-Mat-T₄ erhaltenen Gesamtthyroxinspiegel liegen etwas höher als die Tetrasorb-T₄-Vergleichswerte.

IV. Diskussion

1. Präzision des Tetrasorb^R-T₄-Testes

a. Präzision in Serie

Unsere Präzision bei der Bestimmung von Doppelwerten mit demselben Kit (within batch), liegt in dem Bereich, den andere Untersucher berichten.

So fanden HERMANN, BRASE et al. (21) als Maß für die Reproduzierbarkeit innerhalb eines kits

bei Doppelwerten im Meßbereich 0 - 10 µg/100 ml
eine mittlere Standardabweichung $\bar{s} = 0,68$ µg/100 ml
(wir fanden $\bar{s} = 0,8$ µg/100 ml)

bei Doppelwerten im Meßbereich 11 - 20 µg/100 ml
eine mittlere Standardabweichung $\bar{s} = 2,10$ µg/100 ml
(wir fanden $\bar{s} = 1,22$ µg/100 ml)

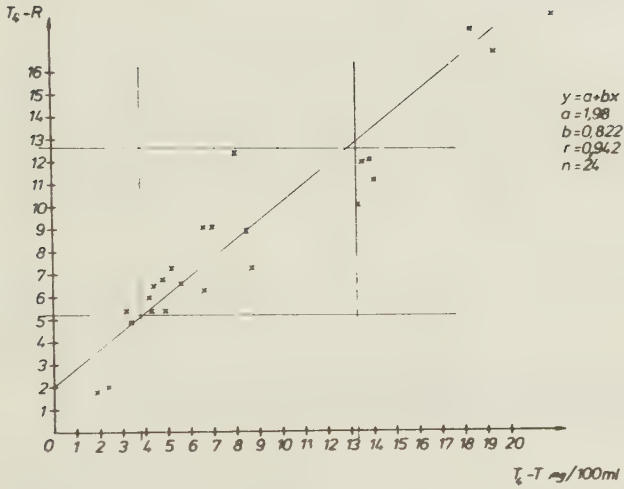


Abb. 5: Vergleich Tetrasorb- T_4 : Res-O-Mat- T_4

MURRAY et al. (40) liegen hier weit günstiger, errechneten sie doch aus 21-facher Doppelbestimmung eines Poolserums ($\bar{x} = 6,85$) eine mittlere Standardabweichung der Doppelwerte von $\bar{s} = 0,18 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$; $v_k = 2,6 \%$.

b. Präzision von Tag zu Tag

Deutlich schlechter als Vergleichswert liegt hier die Genauigkeit (between batches), abgelesen an der 90-fachen Bestimmung einer T_4 -Standardlösung von $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ über 18 Monate mit $s = 1,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$; $v_k = 17,8 \%$.

HERRMAN et al. (21) berechneten aus 11 Bestimmungen einen Variationskoeffizienten $v_k = 11,6 \%$.

Hohe Präzision von Tag zu Tag berichten MURRAY et al. (40): Bei 21-facher Messung eines Standardserums erhielten sie eine Standardabweichung $s = 0,37 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und einen Variationskoeffizienten $v_k = 5,4 \%$.

Unserer Präzision vergleichbar ist die Genauigkeit bei MURPHY et al. (39), die für 12 Bestimmungen eines Standardserums innerhalb von 6 Wochen $6,1 \pm 0,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ fanden; das entspricht einem v_k von 10%. Da die Präzision mit steigendem T_4 -Gehalt der Probe abnimmt, (21, 38) kann man bei höherem T_4 -Einsatz auch hier einen v_k in der Größenordnung des unseren erwarten.

BROOKEMAN et WILLIAMS (6) führten in drei Laboratorien Mehrfachbestimmungen durch und errechneten aus 17, 11 und 13 Analysen je einer Probe eine Variation "between batches" von 10%.

Auffallend ist die im Bereich T_4 $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bessere Übereinstimmung der Doppelwerte als im Bereich zwischen 0 und $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, die bei dem abflachenden Verlauf der Eichkurve für wachsende Thyroxinkonzentrationen (besonders über $12 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nicht erwartet werden kann. Andere Autoren machen gerade diesen Verlauf der Eichkurve für größere Ungenauigkeiten bei hohem T_4 -Gehalt der Serumprobe verantwortlich (21). Das schlechtere Abschneiden gegenüber MURRAY (40) und HERRMAN (21) könnte Ungenauigkeiten in der technischen Durchführung wie von Versuch zu Versuch wechselnder Inkubationszeit oder Inkubationstemperatur sowie mangelhafter Pipettiergenauigkeit entspringen (4, 5, 54). Als wesentlicher Punkt zu berücksichtigen ist auch, daß die Bestimmungen von drei verschiedenen technischen Assistentinnen durchgeführt wurden.

2. Zu den Ergebnissen in den einzelnen Gruppen und der Einordnung der Patienten durch den Tetrasorb- T_4 -Test

a. Euthyreote Patienten

Der Mittelwert der Thyroxinkonzentration im Serum euthyreoter Patienten liegt mit $\bar{x} = 8,54 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ im Bereich anderer Autoren (4, 6, 33, 40), die Standardabweichung ist mit $2,39 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ prozentual am größten; daraus folgt auch der etwas vergrößerte Normalbereich: $\bar{x} \pm 2s : 3,8 - 13,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Diese stärkere Streuung der T_4 -Werte von Euthyreoten ist sicherlich mitbedingt durch die geringe Präzision von Tag zu Tag.

Der breite Normalbereich hat zur Folge, daß die Abtrennung der Hypothyreoten mit nur 86% erniedrigten Werten, sowie die Abtrennung der Hyperthyreoten mit 82% erhöhten T_4 -Spiegeln nicht optimal erfolgen kann.

BRASE (4) dagegen ordnet 95% der Hyperthyreoten richtig ein, in einer anderen Versuchsreihe (5) 85% der Hyperthyreoten und 90% der Hypothyreoten. MURRAY hat noch höhere Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose, 98,5 % bei Hyper- und Hypothyreoten (40).

b. Patienten mit euthyreoter Struma

Die Serumthyroxinspiegel zeigen hier eine deutliche Tendenz zu niederen Werten. Ein mittlerer Thyroxingehalt des Serums von $\bar{x} \pm 2s = 7,8 \pm 2,31$ $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bedeutet eine signifikante Erniedrigung ($p < 0,025$) gegenüber dem Normalkollektiv der Euthyreoten ohne Struma.

Dieser Befund stimmt mit den Angaben aus der Literatur überein (19), wo für das PBI-127 von Patienten mit vergrößerter Schilddrüse eine signifikante Erniedrigung gegenüber dem PBI von Euthyreoten geschildert wird.

Eine Aufschlüsselung der euthyreoten Struma nach ^{131}J -Avidität, Rezidivstruma, Struma nodosa oder Struma difusa (19), unterblieb wegen der geringen Fallzahl.

Die klinisch euthyreoten Patienten mit Strumen weisen meist bei beschleunigtem ^{131}J -Umsatz einen gewissen Mangel an Schilddrüsenhormon im Blut auf (19, 45).

Zur euthyreoten Struma führen regionaler Jodmangel, familiäre Disposition, sowie in der Nahrung aufgenommene Kropfnoxen wie Rhodanit und Thioharnstoff, die die Jodanreicherung der Schilddrüse auch bei genügendem Jodangebot hemmen (OVERDISSE, KLEIN, 43). Mit dem Ziel, den peripheren Hormonmangel auszugleichen, sezerniert die Hypophyse vermehrt TSH, und es kommt zu einer diffusen Hyperplasie der Schilddrüse.

Trotzdem bleiben, wie unsere Untersuchungen zeigen, die Serumthyroxinspiegel niedriger als bei Schilddrüsengesunden. Dazu paßt die hochsignifikante Verminderung des PBI und des T_3 -Testes (19, 20).

c. Hyperthyreote Patienten

Die Diagnose der hyperthyreoten Patienten gelang nicht optimal. Bei diesen falsch erniedrigten T_4 -Werten muß man auch an die Möglichkeit einer T_3 -Hyperthyreose denken (21a), wo das biologisch viel wirksamere T_3 isoliert vermehrt ist, das im T_4 -Test nicht erfaßt wird. Allerdings dürfte dann auch keine eindeutige Vermehrung des PBI vorliegen.

d. Zur Substitution von Hypothyreoten

Bei der Substitution von Hypothyreoten mit Schilddrüsenhormonen fielen höhere T_4 -Spiegel unter Novothyral^R-Behandlung (T_4 und T_3) auf. Die Medikation von Thybon^R (T_3) führte zwar auch zu gegenüber dem unbehandelten Zustand erhöhten Hormonkonzentrationen, die Werte lagen

hier aber eher im unteren Teil des Normalbereiches.

Das entspricht nicht voll den Beobachtungen von NAKA-JIMA (41), der bei Gabe von L-Thyroxin erhöhte, bei Gabe von L-Trijodthyronin erniedrigte T_4 -Spiegel fand.

e. Zur Behandlung der hyperthyreoten Patienten

Die im Verlauf der Therapie noch erhöht gefundenen T_4 -Spiegel entstanden schon 10 bzw. 14 Tage nach Beginn der Behandlung. Wegen der stark erhöhten T_4 -Spiegel in unbehandeltem Zustand konnten die Patienten noch nicht euthyreot sein.

Der meist schnelle Abfall des T_4 -Spiegels auf Werte unter dem Normalbereich zeigt, wie stark die Biosynthese der Schilddrüsenhormone gehemmt wird und daß eine Substitution mit Schilddrüsenhormon erforderlich wird.

3. Zur Beeinflussung des Tetrasorb T_4 -Testes durch Veränderungen im Serumeiweiß

a. Kontrazeptiva bzw. Östrogene

Die Patientinnen, die die "Pille" einnahmen, zeigten eine signifikante Erhöhung des Serumthyroxinspiegels. Es ist lange bekannt, daß Östrogenmedikation bei der Frau im fortpflanzungsfähigen Alter (ENGSTÖM 1952: 11) wie die Schwangerschaft (HEINEMAN 1948: 18) zu einer Zunahme der Globuline auf Kosten der Albumine führt (FRIDRICH, 13). Dadurch wird auch die Fraktion des

spezifischen Thyroxin bindungsstellen (14, 30, 52, 53), das jetzt mehr Thyroxin in effizientester, biologisch wirksamer Form halten kann (46, 47, 55).

Diese Kapazitätssteigerung des TBO-vermittelten Anstiegs des proteingebundenen und damit verminderte Aufnahme von freiem T_4 in Zellen (14, 30, 52, 53).

Die Beobachtung zweier besonders stark erhöhter T_4 -Spiegel unter Medikation von Kontrazeptiva mit den höchsten Östrogendosen paßt zu diesen Beobachtungen.

Keinen Zusammenhang sahen wir zwischen Thyroxinspiegel und der Art und Dosis der Kontrazeptiva in den einzelnen Präparaten. Laut Literaturangaben reduzieren kontinuierliche Gestagengaben von 0,1 mg/Tag des PBI und den T₄-Test nicht (LARSSON, 30; HONNEMANN, 31; GRADY, 47). Ohne Bedeutung für die TBO-Veränderungen sind Gestagene auch in der Schwangerschaft (GRADY, 47).

Trotz des erhöhten Gesamtthyroxinspiegels sind die Patientinnen euthyreot.

b. Auswirkungen eines veränderten Albumins

Beim nephrotischen Syndrom verlieren die Niere Albumin und Präalbumin, Eiweißkörper, die mit nur dem Transport von Schilddrüsenhormonen im Blut beauftragt sind. Das dadurch das PBI vermindert wird, ist schon lange bekannt. (44, 55). In unserer Untersuchungsergebnisse finden

wir nur einen Patienten mit diesem Krankheitsbild; sein Gesamtthyroxin i.S. war erniedrigt, aber noch im Normbereich. Bei größeren Kollektiven beschrieben MURRAY (40), BRASE (4) und NAKAJIMA et al. (41) eine T_4 -Verminderung bei Nephrose, wenn eine Hypoproteinämie vorliegt.

Ähnlich verhält sich der T_4 -Test bei congenitalem TBG-Mangelsyndrom, wo TBG nur in geringen Mengen vorliegt. (26, 27)

c. Die Wirkung von Stoffen, die die Eiweißbindung der Schilddrüsenhormone beeinflussen

Salicylate in hoher Dosierung sollen das PBI erniedrigen. In vitro wird Thyroxin von seiner Eiweißbindung verdrängt (OPPENHEIMER, 42), es steht also mehr T_4 zur Adsorption an den Resin-Schwamm zur Verfügung. AUSTEN (1) und GOOLDEN (15) fanden in Bestätigung dieser Angabe auch eine Erhöhung im T_3 -Adsorptionstest. Nach demselben Mechanismus wirkt wohl auch Phenylbutazon (11).

SIERSBAEK-NIELSEN (49) bestimmte die Serumthyroxinwerte auch nach in-vitro Zugabe verschiedener Arzneimittel. Nur bei Konzentrationen, die weit über den therapeutischen lagen, fand er erhöhte Werte: so bei Acetylsalicylsäure in der Dosierung 0,5 mg/ml, bei Phenylbutazon und bei Diphenylhydantoin (bestätigt durch MURPHY, 38).

Da derart hohe Konzentrationen im Blut therapeutisch

nie erreicht werden, hat der oben beschriebene Verdrängungsmechanismus nur indirekt über eine dauernde Störung der Verteilung der Schilddrüsenhormone zwischen freier und eiweißgebundener Phase Bedeutung für den Gesamtthyroxinspiegel. Die Wirkung dieser Pharmaka in-vivo ist der in-vitro entgegengesetzt: Salicylate im Blut erhöhen die Konzentration an freiem Thyroxin (1, 7). Dadurch wird die TSH-Abgabe aus der Hypophyse gebremst. Der Spiegel von Gesamtthyroxin i.S. fällt auf subnormale Werte ab; solange die Medikamente wirken, besteht ein neues Gleichgewicht, der Patient ist trotz verringertem Hormonpool euthyreot.

d. Zur Wirkung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel auf den Tetrasorb-T₄-Test

Zunächst fielen in unserer Untersuchungsreihe mehrere Werte auf, die übernormal erhöht waren und in Zusammenhang mit einer Röntgenkontrastmittelgabe standen. Bei näherer Betrachtung und Sammlung aller T₄-Bestimmungen nach Röntgenkontrastmittelgabe erwiesen sich diese als Einzelfälle, oder es gab eine andere Erklärung, bzw. waren diese Werte nicht vergleichbar.

Besonders eine Untersuchung zweier euthyreoter Probanden zeigte, daß die orale Gallenfüllung auch im Verlauf von drei Wochen keine Veränderung der T₄-Ergebnisse verursacht (s. Tab. 4).

Die TBG-Bindung ist spezifisch für Thyroxin, nur Trijodthyronin wird noch, wenn auch viel schwächer, merklich gebunden (9, 47). So muß man erwarten, daß

die jodhaltigen Röntgenkontrastmittel in unveränderter Form den Test nicht beeinflussen: In-vitro-Zugabe von Urographin^R und Biligraphin^R zu einer Serumprobe führte zu keiner T₄-Veränderung. (KENNEDY et ABELSON, 29).

Die organischen Jodverbindungen werden aber von ubiquitär im Organismus vorhandenen Dejodasen abgebaut, und erst jetzt kann das abgespaltene Jod als anorganisches Jodid störend in den thyreoidalen Jodumsatz eingreifen (48). Es hemmt die Jodaufnahme in die Schilddrüse, wobei wie bei der Zufuhr von Thyreostatika Kröpfe entstehen können, weil nicht genügend Hormon produziert wird. Dieser Mechanismus würde aber eher eine Abnahme des Thyroxinspiegels ergeben, er ist für euthyreote Patienten gesichert.

Bei Patienten mit gesteigertem Jodumsatz oder pathologischem Suppressionstest kann durch organische Jodverbindungen regelmäßig eine Hyperthyreose ausgelöst werden (33a).

Die evtl. durch diese Medikamente verursachten Störungen des Jodumsatzes in der Schilddrüse verlaufen meist asymptomatisch, da diese organischen Jodverbindungen auch ausgeschieden werden und weil die Dejodierung langsam erfolgt (43).

Während bei der FBI-Bestimmung die noch im Blut vorhandenen Jodverbindungen in das Ergebnis mit eingehen, gibt die spezifische T₄-Bestimmung wirklich Aufschluß über den Thyroxingehalt im Serum.

Am längsten stören wohl die oralen Mittel zur Gallenblasendarstellung die Jodbalance der Schilddrüse; es werden Zeiten bis zu zwei Jahren angegeben. Intravenös anwendbare Präparate werden schneller ausgeschieden, besonders die zur Pyelo- und Angiographie (43).

Über die Spezifität des T_4 -Testes und seine Sicherheit auch nach Röntgenkontrastmitteln berichten einige Autoren: MURPHY (38) und SPARAGANA (50) testeten Telepaque^R und Hypaque^R, die zu Cholezystographie und Pyelographie verwendet werden. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten. LÜDERS (33) berichtet über unveränderte T_4 -Ergebnisse nach Kardioangiographie.

e. Zur Wirkung jodhaltiger Darmdesinficientien auf den Tetrasorb- T_4 -Test

Jodchlorhydroxichinolin (Mexaform S^R) und verwandte Stoffe stehen in vielen Hausapotheken, manche Patienten nehmen diese Präparate chronisch ein. Wir konnten keine Interferenz des Mexaform S^R mit dem T_4 -Test feststellen. Das entspricht dem Ergebnis eingehender Untersuchungen über Verbleib und Ausscheidung des Wirkstoffes mit radioaktiver Markierung (12). Danach konnte lediglich 0,4 % der Dosis in der Schilddrüse nachgewiesen werden. Chromatographisch ließ sich weder im Urin noch in Faeces, aber auch nicht im Plasma radioaktives Jod oder Schilddrüsenhormon finden und zwar sowohl bei eu- als auch hyperthyreoten Probanden (LIEWENDAHL, 31, 32).

Neuere Untersuchungen haben eindeutig gezeigt, daß Mexaform S^R - Einnahme bei euthyreoten Patienten zu einer Wochen anhaltenden Hemmung der ¹³¹J-Aufnahme im Radiojodtest führt.

Bei Patienten mit gesteigertem Jodumsatz und pathologischem Suppressionstest ist mit Auslösung einer Hyperthyreose zu rechnen (33a).

Bei dieser Sachlage muß vor der unkontrollierten Anwendung von Vioform-Präparaten eindringlich gewarnt werden. Kritische Situationen ergeben sich vor allem für diejenigen Patienten, denen in Verknennung der Diagnose bei einer Diarrhoe, die nicht Ausdruck einer Darminfektion sondern Symptom einer Hyperthyreose ist, Präparate der Jodchlorohydroxichinolingruppe verordnet werden.

4. Zum Vergleich Thyroxinspiegel - proteingebundenes Jod

Die Korrelation zwischen den beiden Methoden wird durch die mangelnde Spezifität des PBI für Thyroxin stark verschlechtert.

Die Zahl der jodkontaminierten Patienten bzw. der verfälschten PBI-Ergebnisse liegt in unserer Patientengruppe besonders hoch (12,5 %). Daraus ergibt sich:

$$r = 0,64; n = 129$$

Diese Korrelation muß dann schlechter sein als bei HERRMAN (21) ($r = 0,7681$, $n = 179$) mit 8,4 % Konta-

minierten und schlechter als bei BRASE (4), der unter Einschluß von nur 2,8 % jodenthaltenden Seren einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,792$ errechnete ($n = 211$).

Wenn man die falsch erhöhten Werte außer acht läßt, liefert der Vergleich bei 113 Patienten $r = 0,838$; das ist vergleichbar mit Berichten aus der Literatur: NAKAJIMA (41) $r = 0,92$, $n = 34$. SPARAGANA (50) $r = 0,88$ $n = 106$. KENNEDY und ABELSON (29) $r = 0,92$, $n = 34$. KAPLAN (28) $r = 0,88$, ohne Angabe der Fallzahl.

Bei einer Gegenüberstellung der klinischen Diagnose und des PBI-Wertes überrascht, daß nur 79% der Euthyreoten und 81% der Euthyreoten mit Struma PBI-Werte im Normalbereich aufweisen. Bei den meisten Patienten liegt die Ursache in der Einnahme jodhaltiger Medikamente oder Östrogenen. Scheidet man diese jedoch aus, erhält man mit dem PBI die gleiche Treffsicherheit wie mit dem T_4 -Test. Außerdem gelingt die Verifizierung der Hyperthyreose mit dem PBI in 92%, mit dem T_4 -Test aber in nur 68% der Patienten dieser Vergleichsgruppe.

An Hand dieser Ergebnisse kann gesagt werden, daß die PBI-Bestimmung unter günstigen Umständen gute Werte liefert, aber nur in den Fällen ausreicht, wo keine störenden Einflüsse zu erwarten sind, in Zweifelsfällen und bei Vorliegen einer Jod-Kontamination versagt sie jedoch. Der T_4 -Test mit seiner hohen Spezifität für Thyroxin gibt hier klaren Einblick in den Funktionszustand der Schilddrüse, was ihn als Routine-

methode rechtfertigt, gerade wo heute Jodkontamination anamnestisch nicht sicher auszuschließen ist.

5. Zum Vergleich der Thyroxinspiegel mit dem T_3 -Test

In der Patientengruppe mit parallelen T_3 - und T_4 -Bestimmungen fiel die Unzuverlässigkeit des T_3 -Testes auf, wie sie auch BRASE (4) festgestellt hat. Bei den klinisch Euthyreoten wiesen 30% einen fälschlich erniedrigten T_3 -Wert auf, dessen Ursache uns nicht erklärlich war; bei den Euthyreoten mit Struma waren es sogar 32%.

Der T_3 -Test bestimmt an sich nur die Verteilung der Schilddrüsenhormone zwischen freier und eiweißgebundener Fraktion, d.h. er ist sowohl von der Menge des vorhandenen Schilddrüsenhormons abhängig als auch von der Bindungskapazität der Serumproteine für Schilddrüsenhormone. Nur wenn die TBP-Kapazität normal ist, wird uns der Test Aufschluß über den Hormonspiegel geben können (Der T_3 -Test erfaßt somit alle medikamentös induzierten, krankhaften und physiologischen TBP-Veränderungen).

Bei Hypothyreose stehen viele Bindungsstellen für Schilddrüsenhormone am TBP zur Verfügung, normalen Gehalt an TBP vorausgesetzt, da zu wenig Schilddrüsenhormon produziert wird: Der T_3 -Test wird erniedrigt sein.

Die T_3 -Werte von Schwangeren (40, 41), von Müttern nach der Entbindung und von Neugeborenen in den ersten 4 Wochen (33) fallen niedriger aus, als es dem Funktions-

zustand der Schilddrüse entspricht, da das vermehrte TBP mehr markiertes T_3 im in-vitro Test an sich bindet. Genauso verhält es sich unter Östrogenbehandlung (22).

Hypoproteinämien (z.B. bei Nephrose oder konsumierenden Krankheiten oder beim TBG-Mangelsyndrom (26)) führen zu übernormal hohen Werten im T_3 -Test: Die nicht ausreichend vorhandenen Eiweißkörper sind in-vivo schon stark mit Schilddrüsenhormon gesättigt (40, 41).

Neben diesen Einflüssen durch die Veränderung der Menge des vorhandenen TBP erhöhen Pharmaka den T_3 -Test, die mit dem T_3 um die Bindungsstellen am TBP konkurrieren, wie Salicylate (4, 57), Phenylbutazon, orale Antidiabetica vom Sulfonylharnstofftyp und Hydantoine (12).

Alle diese Möglichkeiten konnten in unserem Kollektiv 30% erniedrigte Werte nicht erklären.

Auch MONTZ et al. (36) beschreiben die Unzuverlässigkeit der T_3 -Bestimmung besonders bei leichten Hyperthyreosen und bei älteren Patienten. Sie sehen den T_3 -Test kaum als schilddrüsenspezifischer an als die Grundumsatzbestimmung.

Viele Autoren (33, 40, 41) betonen die Wichtigkeit des T_3 -Testes bei Patienten mit Veränderungen in der Eiweißbindungskapazität, wo auch PBI und T_4 pathologisch ausfallen können. Sie anerkennen andererseits die insgesamt größere Treffsicherheit des T_4 -Testes, der weniger Einflüssen von außen unterworfen ist.

Der sog. freie Thyroxinfaktor, eine rechnerische Kombination von PBI- und T_3 -Wert (CLARK et HORN) (8) oder von T_4 - und T_3 -Wert (HOWORTH, 25) liefert für Euthyreote mit Alterationen des TBP fast immer normale Werte.

6. Zum Vergleich der Thyroxinspiegel gewonnen mit dem Tetrasorb^R- bzw. dem Res-O-Mat^R- T_4 -Test

Die beiden analogen Thyroxinbestimmungsverfahren, die nach dem Prinzip der konkurrierenden Eiweißbindungsanalyse verlaufen, unterschieden sich nur in der Trennung des freien Thyroxins vom eiweißgebundenen. Diese Trennung erfolgt beim Res-O-Mat mit einem Austauscherelektrodenstreifen, der gegenüber dem Austauscherschwamm eine Reihe technisch methodischer Erleichterungen bietet und damit zeitlich weniger aufwendig ist.

In einer kurzen, zur Tetrasorb^R- T_4 -Routinediagnostik parallel laufenden Untersuchung prüften wir die Brauchbarkeit des Res-O-Mat^R-Testbestecks.

Die Präzision "within batch" enttäuscht ($v_k = 15,5 \%$ errechnet aus Vierfachbestimmungen von 8 Seren), ist aber wahrscheinlich durch einen Pipettierfehler bedingt, da nur ein Wert aus der Reihe fällt.

Doppelbestimmungen von 7 Seren lieferten mit einem v_k von $11,2 \%$ ein zufriedenstellendes Resultat. BROOKEMAN et WILLIAMS (6) fanden bei Wiederholungsuntersuchungen mit verschiedenen Testbestecken ("variation between batches") einen v_k von $6 - 15\%$.

Diese teilweise bessere Präzision im Vergleich zum Tetrasorb-Test kann begründet sein in der Anlage der Untersuchungen, die die Brauchbarkeit überprüfen sollten, während die Zusammenstellung der Tetrasorb-Werte retrospektiv als Bilanz der Bewährung in der klinischen Routinediagnostik gedacht ist und immerhin einen Zeitraum von zwei Jahren überblickt.

Die Korrelation zwischen den beiden Isotopenverdrängungsmethoden war mit $r = 0,94$ gut. Die Tetrasorb-Werte waren im Mittel etwas kleiner als die Res-O-Mat-Werte.

Nach Literaturberichten schneidet der Res-O-Mat-Test in Präzision und klinischer Aussagekraft etwas schlechter ab als der Tetrasorb-Test (5 : 6). MONTZ (36) kritisierte normale Ergebnisse bei 40% der Hypothyreoten, dafür lobt er die Brauchbarkeit in der Verlaufskontrolle der Hyperthyreosetherapie. BROOKEMAN et WILLIAMS (6) berichten von einer größeren Schwankungsbreite und einer schlechteren Reproduzierbarkeit als beim Tetrasorb^R-T₄-Test.

C. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst kurz die Theorie und Methodik des Tetrasorb^R-T₄-Testes beschrieben: Der Test wird durchgeführt als in-vitro-Verfahren zur Bestimmung des Gesamtthyroxin im Serum nach dem Prinzip der konkurrierenden Eiweißbindungsanalyse.

Es wurden 419 Gesamtthyroxinspiegel bei 347 Patienten bestimmt. Der Normalbereich für schilddrüsengesunde Patienten betrug 3,8 - 13,3 µg/100 ml (2s). Der Mittelwert für die Patienten mit euthyreoter Struma lag signifikant tiefer als der Mittelwert für schilddrüsengesunde Patienten ($p < 0,025$). Die Einordnung der hyperthyreoten Patienten anhand des T₄-Testes gelingt weniger gut als die der hypothyreoten. Die Kontrollen der Hyperthyreosetherapie mit Thiamazol, Radiojod oder Operation korrelieren gut mit der klinischen Besserung der Symptomatik; ebenso gibt der Test guten Aufschluß über den Erfolg der Behandlung bei Substitution von hypothyreoten Patienten mit Schilddrüsenhormon.

Östrogenzufuhr in Form von Ovulationshemmern führt zu einer signifikanten Erhöhung des T₄-Spiegels. Eine Verfälschung der Ergebnisse durch Einnahme jodhaltiger Röntgenkontrastmittel oder Darmdesinficientien konnten wir nicht beobachten.

Die Korrelation der T₄-Werte mit den Werten des PBI liegt in dem Bereich, den andere Autoren angeben. Der Vergleich paralleler T₄- und T₃-Bestimmungen zeigt, daß der T₃-Test hinsichtlich der klinischen Wertigkeit

dem T_4 -Test unterlegen ist. Gleichzeitige Bestimmungen des Thyroxinspiegels mit einem analogen Verfahren (Res-O-Mat- T_4) standen bei einer Gruppe von 24 Patienten in guter Korrelation mit den Ergebnissen des Tetrasorb^R- T_4 -Testes.

Der Tetrasorb^{R125J}- T_4 -Test erwies sich als ein ausreichend zuverlässiges Verfahren zur Bestimmung des Thyroxinspiegels im Serum und zur Feststellung des Funktionszustandes der Schilddrüse. Bei der weiten Verbreitung jodhaltiger Medikamente erweist sich seine Spezifität für Thyroxin als sehr wertvoll und begründet seinen Einsatz anstatt oder in Kombination mit der PBI-Bestimmung.

A b k ü r z u n g e n

i v.	= intravenös
PBI	= proteingebundenes Jod
r	= Korrelationskoeffizient
v_k	= Variationskoeffizient
SDH	= Schilddrüsenhormon
TBG	= Thyroxin bindendes Globulin
TBP	= Thyroxin bindendes Protein
T_4	= Thyroxin
T_3	= Trijodthyronin
TSH	= Thyreotropes Hormon
bzw.	= beziehungsweise
u.a.	= und andere
z.B.	= zum Beispiel
Abb.	= Abbildung

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AUSTEN, K.F., M.E.RUBINI, W.H.MERONEY, J.WOLFF:
Salicylates and Thyroid Function. I. Depression
of Thyroid Function.
J.clin.Invest. 37, 1131 (1958)

- 2) BELLABARBA, D., R.E.PETERSEN, K.STERLING: An Im-
proved Method for Chromatography of Jodthyronines.
J.clin.Endocr. 28, 305 (1968)

- 3) BOTTERMANN, P., P.DIETERLE, H.HOCHHEUSER, K.HORN,
K.SCHWARZ, P.C.SCRIBA: Zur Frage der endokrinen
Nebenwirkungen von Ovulationshemmern.
Münch.med.Wschr. 109, 685 (1967)

- 4) BRASE, A.: Gesamtthyroxinbestimmung im Serum als
in-vitro-Test in der Schilddrüsenfunktionsdiagno-
stik.
Sonderdruck

- 5) BRASE, A.: Vergleich zwischen zwei Isotopen-in-
vitro-Testen zur Gesamtthyroxin-Bestimmung im Serum.
Copyright by Byk Mallinckrodt Frankfurt/M. 1970

- 6) BROOKEMAN, V.A., C.M.WILLIAMS: Evaluation of the
Resin Strip Technique for Determining Serum T_3 -
Binding-Capacity and Serum Thyroxine.
J.nucl.Med. 12, 55 (1971)

- 7) CHARNOK, J.S., B.F.GOOD, B.S.HETZEL: The Effect
of Salicylate on Plasma Protein Bound Iodine in
Man.
Aust.J.exp.Biol.med.Sci. 37, 473 (1959)

- 8) CLARK, F., D.B.HORN: Assessment of Thyroid Function by the Combined Use of the Serum Protein-Bound Iodine and Resin Uptake of 131 -Trijodthyronine. *J.clin.Endocr.* 25, 39 (1965)
- 9) DANOWSKI, T.S., R.D. d'AMBROSIA, J. DOBCAK and M. NAKANO: Effect of Thyroxine and Other Iodinated Compounds upon Binding of Trijodthyronine. *Metabolism* 11, 443 (1962)
- 10) EKINS, R.P.: The Estimation of Thyroxine in Human Plasma by an Electrophoretic Technique. *Clin.Chim.Acta Amsterdam* 5, 453 (1960)
- 11) ENGSTRÖM, W.W., B.MARKARDT, A.LIEBMANN: Effect of Estrogens on Serum Precipitable Iodine. *Proc.Soc.Exp.Biol. New York* 81, 582 (1952)
- 12) FOLDENAUER, A., und P. BÖHM: Medikamentöse Beeinflussung des Jodstoffwechsels. *Dtsch.med.Wschr.* 95, 1454 (1970)
- 13) FRIDRICH, R., E.T.RIPPMANN, V. KAUFMANN: Die Beeinflussung der Bindungsfähigkeit der thyroxinbindenden Proteine durch die Schwangerschaft. *Schweiz.Med.Wschr.* 99, 833 (1969)
- 14) GOOLDEN, A.W.G., I.M.GARTSIDE, C.SANDERSON: Thyroid Status in Pregnancy and in Woman Taking Oral Contraceptives. *Lancet* I, 12 (1967)

- 15) GOOLDEN, A.W.G., C.OSORIO: The Effect of Salicylates on the Uptake of ^{131}I -J-Trijodthyronine.
Lancet II, 936 (1962)
- 16) HAMOLSKY, M.W., M.STEIN, A.S.FREEDBERG: The Thyroid Hormon-Plasma-Protein Complex in Man. A New in-vitro Method for Study of "Uptake" of Labelled Hormonal Compounds by Human Erythrocytes.
J.clinEndocr. 17, 33 (1957)
- 17) HANSEN, L.B.: Gas-Liquid Chromatography Separation of Thyroid Hormones.
Anal.Chem. 40, 1587 (1968)
- 18) HEINEMANN, M., C.E. JOHNSON, E.B.MAN: Serum Precipitable Iodine Concentrations during Pregnancy.
J.clin.Invest. 27, 91 (1948)
- 19) HEINZE, H.G., J.BECKEBANS, K.W.FREY, H.W.PABST, J.RICHTER, K.SCHWARZ, P.C.SCRIBA: Über die Schilddrüsenfunktion der endemischen Struma.
Fortschr.a.d.Geb.d.Röntgenstr. 110, 717 (1969)
- 20) HEINZE, H.G., A.SONNTAG: Radiokinetik der Schilddrüse und ihre Änderung unter 1-Trijodthyronin.
Med.Klinik 28, 1102 (1968)
- 21) HERRMANN, J., A.BRASE, H. De MAREES, H.L.KRÜSKEMPER: Gesamtthyroxin im Serum.
Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 8, 605 (1970)

- 21a) HESCH, R.D., M.HÜFNER, A.v.z.MÜHLEN: Radioimmuno-
assay of Trijodthyronine (T_3) in Thyroid Diseases.
Abstracts IV.International Congress of Endocrino-
logy, Washington 1972, S. 379.
Excerpta Medica
International Congress Service No. 256
- 22) HOLLANDER, C.C., A.M.GARCIA, S.H.STURGIS, H.A.
SELENKOW: Effect of an Ovulatory Suppressant on
the Protein Bound Iodine and the Red Cell Uptake
of Radioactive Trijodthyronine.
New Engl.J.Med. 269, 501 (1963)
- 23) HORN, K., J.HENNER, P.C.SCRIBA: Klinisch-chemische
Schilddrüsenfunktionsdiagnostik.
Mitt.Dtsch.Ges.f.klin.Chem. Heft 2/1971
- 24) HORN, K., P.C.SCRIBA: Zur PB 127-I-Bestimmung.
Technicon Symposion 70, Bad Homburg
Sonderdruck R 863
- 25) HOWORTH, P.J., N.F.MALAGAN: Clinical Application
of Serum-Total-Thyroxine Estimation, Resin Up-
take and Free Thyroxin Index.
Lancet I, 224 (1969)
- 26) INGBAR, S.: Clinical and Physiological Observa-
tions in Patients with Idiopathic Decrease in
Thyroxine-Binding Globuline of Plasma.
J.clin.Invest. 40, 2053 (1961)

- 27) INGBAR, S.H., C. WATERHOUSE, P.CUSHMAN: Observations on Nature of Underlying Disorder and Occurrence of Plasma Transport Abnormalities in Patients with Idiopathic Increase in Plasma Thyroxine Binding Globuline.
J.clin.Invest. 48, 2266 (1964)
- 28) KAPLAN, B.C.: Persönliche Mitteilung an Abbott-Laboratories (1967), zit. nach Tetrasorb-Arbeitsanleitung, Chicago (1969)
- 29) KENNEDY, J.A., D.M.ABELSON: Determination of Serum Thyroxine Using a Resin Sponge Technique.
J.clin.Path. London 20, 89 (1967)
- 30) LARSSON-COHN, U.: Effects of Different Types of Oral Contraceptives on the Protein Bound Iodine and the 125-I-T_3 -Uptake on Sephadex.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 23, 373 (1969)
- 31) LIEWENDAHL, L., B.A.LAMBERG: Metabolism of Iodo-chloroxyquinoline in Man. I. Absorption, Binding and Excretion.
Nucl.Med. 6, 20 (1967)
- 32) LIEWENDAHL, L., B.A.BAMBERG, V.KIVIKANGAS: Metabolism of 125 Iodo-chloroxyquinoline in Man. II. Metabiles in Plasma, Urin and Faeces.
Nucl.Med. 6, 32 (1967)
- 33) LÜDERS, D.: Kombination von 125-I-T_3 - und T_4 -Test zur Schilddrüsenfunktionsprüfung.
Sonderdruck

- 33a) MAJUMAR, A., H.KUTZIM: Zur Wirkung spezieller organischer Jodverbindungen auf den Jodstoffwechsel. In: Radioisotope in Pharmakokinetik und klinischer Biochemie.
6. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin Wiesbaden (1968), 379
Schattauer-Verlag Stuttgart - New York
- 34) MITCHELL, M.L.: Resin Uptake of Radiothyroxine in Sera from Non-Pregnant and Pregnant Women.
J.clin.Endocr. 18, 1437 (1958)
- 35) MITCHELL, M.L., A.B.HARDEN, M.E. O'ROURKE: The In-vitro Resin Sponge Uptake of Trijodthyronine-J-131 from Serum in Thyroid Disease and in Pregnancy.
J.clin.Endocr. 20, 1474 (1960)
- 36) MONTZ, R., C.SCHNEIDER, M.-L.JÜRGENS: Kritik der Schilddrüsen-in-vitro-Teste.
Med.Welt 22, 477 (1971)
- 37) MURPHY, B.E.P.: The Determination of Thyroxine by Competitive Protein-Binding Analysis Employing an Anion-Exchange Resin and Radiothyroxine.
J.Lab.Clin.Med. 66, 161 (1965)
- 38) MURPHY, B.E.P., C.J.PATTEE: Determination of Thyroxin Utilizing the Property of Protein-Binding.
J.clin.Endocr. 24, 187 (1964)

- 39) MURPHY, B.E.P., C.J.PATTEE, A. GOLD: Clinical Evaluation of a New Method for the Determination of Serum Thyroxine.
J.clin.Endocr. 26, 247 (1966)
- 40) MURRAY, P., A.JOASSO, J.PARKIN: Diagnostic Value of Serum Total Thyroxine Resin-Uptake and Free Thyroxine Index.
Symposion on "in-vitro" Procedures with Radio-isotopes in Clinical Medicine and Research
Vienna, 8. - 12. September 1969
- 41) NAKAJIMA, H., M.KURAMICHI, T.HORIGUCHI, S.KUBO: A New and Simple Method für the Determination of Thyroxine in Serum.
J.clin.Endocr. 26, 99 (1966)
- 42) OPPENHEIMER, J.H.: Role of Plasma Proteins in the Binding Distribution and Metabolism of the Thyroid Hormones.
New Engl.J.Med. 278, 1153 (1968)
- 43) OVERDISSE, K., E.KLEIN: Die Krankheiten der Schilddrüse.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1967)
- 44) RECENT, L., D.S.RIGGS: zit.n.Vannotti, Beraud-Lemarchand: Störungen des Jodhaushaltes bei Krankheiten der Leber, Nieren und Ovarien. In: Fortschritte der Schilddrüsenforschung. Hersg. von Overdisse, K., E.Klein. Thieme-Verlag Stuttgart (1961) S. 40.
J.clin.Invest. 21, 173 (1942)

- 45) RICHTER, J., J.BECKEBANS, K.W.FREY, K.SCHWARZ,
P.C.SCRIBA: Schilddrüsenfunktion bei sog. euthy-
reoter Struma.
Münch.med.Wschr. 109, 2625 (1967)

- 46) ROBBINS, J., J.H.NELSON: Thyroxine-Binding by Serum
Protein in Pregnancy and in the Newborn.
J.clin.Invest. 37, 153 (1958)

- 47) ROBBINS, J., J.E.RALL: Proteins Associated with
the Thyroid Hormones.
Physiol.Rev. 40, 415 (1960)

- 48) Short Review: Hypothyroidism from Iodides.
Brit.Med.J. 3, 362 (1968)

- 49) SIERSBAEK-NIELSEN, K.: Zit. nach Tetrasorb-Arbeits-
anleitung. Determination of Serum Thyroxine. The
Diagnostic Value in Thyroid Diseases.
Acta Med.Scand. 181, 503 (1967)

- 50) SPARAGANA, M., G.PHILLIPS, L.KUCERA: Serum Thyro-
xine by Competitive Protein Binding Analysis;
Clinical, Statistical and Comparative Evaluation.
J.clin.Endocr. 29, 191 (1969)

- 51) STARUP, I., T.FRIIS: Thyroid Function in Oral
Contraception.
Acta Endocr. 56, 525 (1967)

- 52) STERLING, K., A.HEGEDUS: Measurement of Free Thyro-
xine Concentration in Human Serum.
J.clin.Invest. 41, 1031 (1962)

- 53) STERLING, K., M.TABACHNIK: Resin Uptake of I-¹³¹-Trijodthyronine as a Test of Thyroid Function. J.clin.Endocr. 21, 456 (1961)
- 54) Tetrasorb 125 Abbotts T₄-Diagnostik-Satz. Chicago, 97-0690/R1 - 3. Feb. 1969
- 55) VANNOTTI, A., Th.BERAUD-LEMARCHAND: Störungen des Jodhaushaltes bei Krankheiten der Leber, Nieren und Ovarien. In: Fortschritte der Schilddrüsenforschung. Hersg. von Overdisse. K., E.Klein. Thieme-Verlag, Stuttgart (1961)
- 56) WEST, C.D., V.J.CHAVRE and M.WOLFE: A Serum Thyroxine Method: Application in Thyroid Disease and Iodine-Treated Patients. J.clin.Endocr. 25, 1189 (1965)
- 57) WOLFF, J., M.E.STANDAERT and J.E.RALL: Thyroxine Displacement from Serum Proteins and Depression of Serum Protein-Bound Iodine by Certain Drugs. J.clin.Invest. 40, 1373 (1961)

Herrn Professor Dr.med.H.SCHWIEGK
danke ich für die kritische Durchsicht
und die Übernahme des Koreferates.

Besonders danke ich Herrn Professor
Dr.med.H.J.KARL für die Überlassung des
Themas, für sein Interesse und für die
mehrmalige Durchsicht der Arbeit, für
Kritik und Anregung.

Weiter gilt mein Dank Herrn Dr.med.H.J.BAUER,
der mich beraten und angeregt sowie bei der
Auswertung der Ergebnisse technisch unter-
stützt hat.

LEBENS LAUF

Am 9. September 1948 wurde ich als Sohn des Forstverwalters Josef Dötterl und seiner Frau Barbara Dötterl, geb. Schmid, in Regensburg geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule Essing. 1958 trat ich in das math.-nat. Gymnasium in Kelheim ein und legte dort 1967 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München. Im Herbst 1968 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Frühjahr 1970 die ärztliche Vorprüfung.

Die ärztliche Prüfung bestand ich im Juni 1973.

